

L2 ANSWER 2 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AN 2001-310476 [33] WPINDEX
DNC C2001-096260

TI Agents for reconstituting dermal collagen fasciculus, useful in cosmetics,
contains an adenine derivative.

DC B02 D21 E13

PA (POKK) POLA CHEM IND INC

CYC 1

PI JP 2001031549 A 20010206 (200133) * 8 A61K007-48 <--

ADT JP 2001031549 A JP 1999-199990 19990714

PRAI JP 1999-199990 19990714

IC ICM A61K007-48

ICS A61K007-00; A61K031-00; A61K031-52; A61K031-70

ICA C07D473-34; C07H019-167

/ BINARY DATA / TANAKA0630002.TIF

AB JP2001031549 A UPAB: 20010620

NOVELTY - An agent for reconstituting the structure of dermal collagen
fasciculus comprises an adenine derivative and/or a physiologically
acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION - An agent for reconstituting the structure of
dermal collagen fasciculus comprises an adenine derivative of formula (I)
and/or a physiologically acceptable salt thereof.

R1 = 4-16C hydrocarbon radical containing unsaturated bond which may
contain oxygen atom;

R2 = H, sugar residue, or 1-4C alkyl when R3 does not have binding
group;

R3 = H, optionally acylated sugar residue, or 1-4C alkyl when R2 does
not have binding group;

dotted line = combination of one double bond and one single bond.

USE - The agent for reconstituting the structure of dermal collagen
fasciculus is useful for cosmetics.

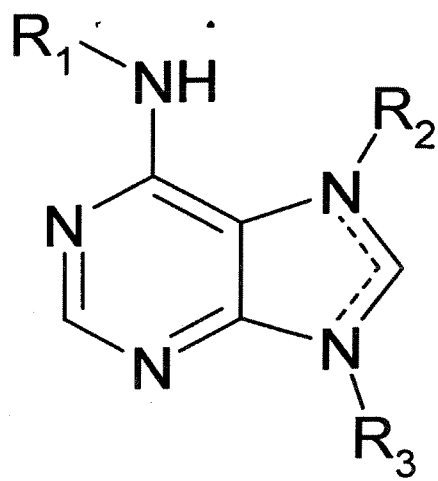
ADVANTAGE - The agent reconstitutes the skin structure of injured
skin.

Dwg.0/2

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B06-D09; B14-N17; B14-N17B; B14-R01; D08-B09A; E06-D09



(I)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-31549

(P 2 0 0 1 - 3 1 5 4 9 A)

(43) 公開日 平成13年2月6日(2001.2.6)

| (51) Int. Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード (参考) |
|----------------------------|------|-----------|------------|
| A61K 7/48 | | A61K 7/48 | 4C057 |
| 7/00 | | 7/00 | D 4C083 |
| | | | F 4C086 |
| 31/00 | 617 | 31/00 | 617 |
| 31/52 | | 31/52 | |

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全8頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-199990

(22) 出願日 平成11年7月14日(1999.7.14)

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 西森 康友

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
戸塚研究所内

(72) 発明者 松本 克夫

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
戸塚研究所内

(72) 発明者 金丸 晶子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
戸塚研究所内

最終頁に続く

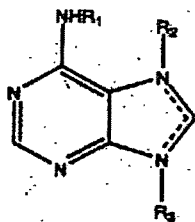
(54) 【発明の名称】 真皮コラーゲン線維束再構築剤及びそれを含有する化粧品

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、皮膚構造を再生する作用を有する化粧品を有する化粧料を提供することを課題とする。

【解決手段】 化粧料に一般式 (I) に表される化合物及び生理的に許容されるその塩から選ばれる1種乃至は2種以上を含有させる。

【図1】



一般式 (I)

(但し、式中R1は、酸素原子を置換基内に含有しても良い炭素数4～16の不飽和結合を含む炭化水素基を表し、R2は、R3に結合基団を有さない場合に於いて、水素原子、糖残基又は炭素数1～4のアルキル基を表し、R3は、R2に結合基団を有さない場合に於いて、

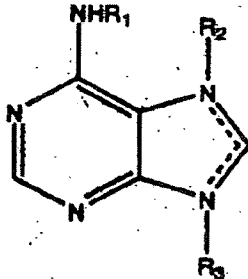
水素原子、アシル化されていても良い糖残基又は炭素数1～4のアルキル基を表し、点線の結合は1個の二重結合と1個の単結合の組合せをあらわす。)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記に示す、一般式(I)に表されるアデニン誘導体及び／又は生理的に許容されるその塩からなる真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤。

【化1】



一般式(I)

(但し、式中R1は、酸素原子を置換基内に含有しても良い炭素数4～16の不飽和結合を含む炭化水素基を表し、R2は、R3に結合基団を有さない場合に於いて、水素原子、糖残基又は炭素数1～4のアルキル基を表し、R3は、R2に結合基団を有さない場合に於いて、水素原子、アシル化されていても良い糖残基又は炭素数1～4のアルキル基を表し、点線の結合は1個の二重結合と1個の単結合の組合せをあらわす。)

【請求項2】 一般式(I)に表される化合物が、カインチン、トランスゼアチン、シスゼアチン、トランスゼアチンリボシド又はシスゼアチンリボシドの何れかであることを特徴とする、請求項1に記載の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤。

【請求項3】 請求項1又は2に記載の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤を含有する、皮膚構造再生用の化粧料。

【請求項4】 一般式(I)に表される化合物及び生理的に許容されるその塩から選ばれる1種乃至は2種以上を含有する皮膚構造再生用の化粧料。

【請求項5】 一般式(I)に表される化合物が、カインチン、トランスゼアチン、シスゼアチン、トランスゼアチンリボシド又はシスゼアチンリボシドの何れかであることを特徴とする、請求項4に記載の皮膚構造再生用の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は化粧料に関し、更に詳細には、皮膚構造の乱れを是正するのに好適な化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚は、生体と外界とを分ける重要な器官であり、この為、外界より多くの損傷を受けやすい。傷害原因としては、光やラジカル発生による皮膚構成成分の損傷や重合・架橋、構成細胞の損傷と死滅、この為、皮膚には日常的に、この様な外界からの傷害の

2

跡が蓄積しており、この様な現象が年をとるにつれ、肌が美しくなくなる原因の一つであるとも言われている。この様な経年的変化以外にもケロイド形成であるとか、肉芽の異常形成など傷害に伴う皮膚構造の形態的变化は少なくない。この様な、皮膚が外界より受けた傷害に起因する、皮膚構造の形態変化を是正する手段は、外科的手術による以外には、現在のところ全く知られていない。

【0003】 一方、後記一般式(I)に表される化合物及び／又は塩は、植物ホルモンとして知られているが、このものが真皮のコラーゲン線維束の再構築作用を有していることは、全く知られておらず、従って、この様な成分を含む化粧料が、傷害を受けてその構造が乱れた皮膚に作用して、皮膚構造を再生する作用を有していることも全く知られていなかった。

【0004】

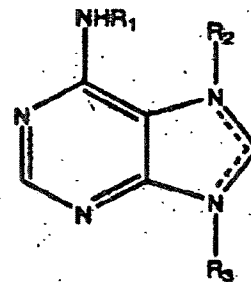
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、この様な状況下為されたものであり、傷害を受けてその構造が乱れた皮膚に作用して、皮膚構造を再生する作用を有する化粧料を提供することを課題とする。

【0005】

【課題の解決手段】 この様な状況に鑑みて、本発明者らは、前記皮膚構造を再生する作用を有する化粧料を有する化粧料を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、次に示す一般式(I)に表される化合物及び／又はその塩を含有する化粧料がその様な作用を有していることを見だし、発明を完成させるに至った。以下、本発明について、実施の形態を中心に詳細に説明を加える。

【0006】

【化2】



40 一般式(I)

(但し、式中R1は、酸素原子を置換基内に含有しても良い炭素数4～16の不飽和結合を含む炭化水素基を表し、R2は、R3に結合基団を有さない場合に於いて、水素原子、糖残基又は炭素数1～4のアルキル基を表し、R3は、R2に結合基団を有さない場合に於いて、水素原子、アシル化されていても良い糖残基又は炭素数1～4のアルキル基を表し、点線の結合は1個の二重結合と1個の単結合の組合せをあらわす。)

【0007】

【発明の実施の形態】 (1) 本発明の真皮のコラーゲン

50

線維束構造の再構築剤

本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤は、上記一般式(1)に表される化合物及び/又はその生理的に許容される塩からなる。ここで、式中R1は、酸素原子を置換基内に含有しても良い炭素数4~16の不飽和結合を含む炭化水素基を表すが、酸素原子の含有の形態としては、水酸基、アシロキシ基、カルボキシル基、エーテル基(アルキルオキシ基)等が好ましく例示できる。又、炭化水素基は脂肪族でも芳香族基でも使用でき、例えば、脂肪族基であればヒドロキシペンテニル基、ヒドロキシヘキセニル基、メトキシペンテニル基、エトキシペンテニル基、ノルマルブチルオキシペンテニル基、フェノキシペンテニル基、フルフリル基等が好ましく例示できる。又、R2或いはR3に表される基は何か一方しか存在しない。これは、アデニン類がタートマーを形成するため、7位に入る場合と9位に入る場合が知られており、水素原子或いは置換基はこのどちらかにしか入らないからである。このR2乃至はR3の存在の選択によって、式中点線で表されている二重結合と単結合の組合せは決定される。R2、R3の具体的な基の種類としては、水素原子、アシル化されていても良い、リボース残基、グルコース残基或いはアラビノース残基等の糖残基、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基等の炭素数1~4のアルキル基等が好ましく例示できる。糖残基の有することができるアシル基としては、炭素数1~4のものが好ましく、アセチル基が特に好ましい。これらの内、好ましいものは水素原子及び糖残基であり、中でも水素原子が薬効上、特に好ましい。この時、これらの基はR2の位置につくのが好ましい。具体的に好ましい化合物を例示するならば、トランスゼアチン、シスゼアチン、トランスゼアチンリボサイド、シスゼアチンリボサイド、イソゼアチン、カイネチン及び生理的に許容されるこれらの塩等が例示できる。これらの内では、トランスゼアチン、シスゼアチン、カイネチンが特に好ましい。これらの化合物は植物体より抽出することもできるし、アデニンなどを原料に合成することもできる。アデニンを原料として合成する場合には、アセトニトリルなどを溶媒に用い、ヘキサメチルジシラザンやトリメチルシリルクロライドなどのシリル化剤を用いて窒素原子上の水素をトリメチルシリル基で置換し、これに水酸基などの置換基をアセチル基などで保護したハロゲン化炭化水素、フルフリルクロライド等のハロゲン化物をルイス酸などを触媒にカップリングさせ、しかる後にメタノール性アンモニアなどの塩基を用いて脱保護すれば得ることができる。又、これらの配糖体は、これらの化合物をトリメチルシリル化した後、糖のアセチル化体と酸化銀などを触媒にカップリングさせ、脱保護すれば得ることができる。又、この様なアデニン誘導体はその多くのものが試

10

20

30

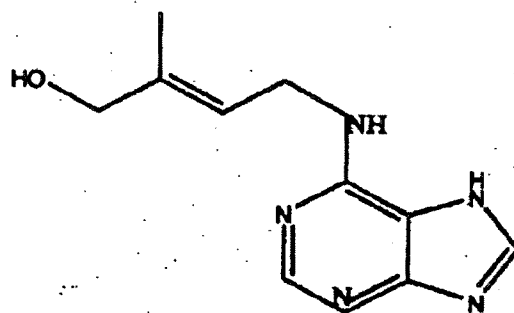
40

50

薬として市販されており、これらを用いることもできる。かくして得られた本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤は真皮のコラーゲン線維束構造の乱れを再構築させ、正常な構造に修復させる作用を有する。本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤を化粧品などの皮膚外用剤に含有させて投与することにより、真皮内部のコラーゲン線維束が崩れて引き起こす皮膚形態の変化を予防、改善或いは治療する事ができる。本発明をこの様な皮膚外用剤に含有させて用いる場合、好ましい含有量は、0.001~5重量%であり、更に好ましくは0.005~1重量%である。

【0008】

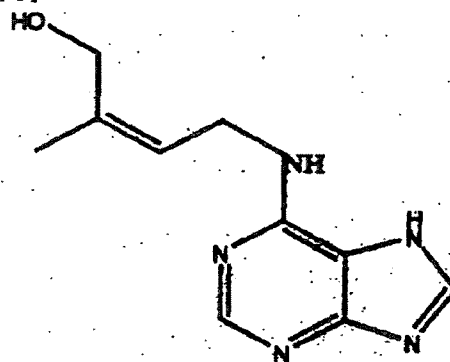
【化3】



トランスゼアチン

【0009】

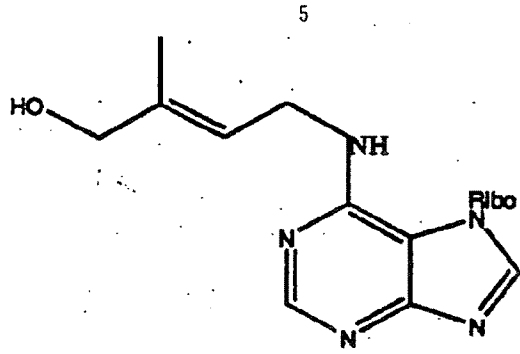
【化4】



シスゼアチン

【0010】

【化5】

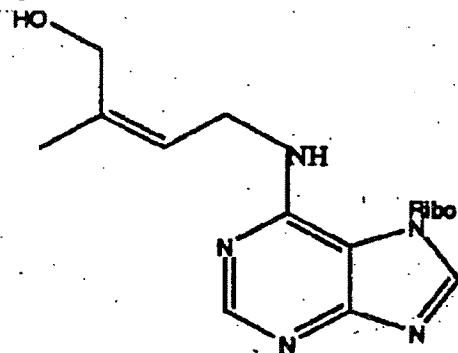


トランスゼアチンリボシド

(但し、式中R i b oはリボース残基を表す。)

【0011】

【化6】

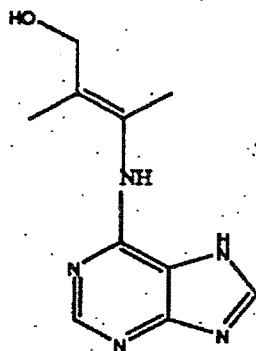


シスゼアチンリボシド

(但し、式中R i b oはリボース残基を表す。)

【0012】

【化7】

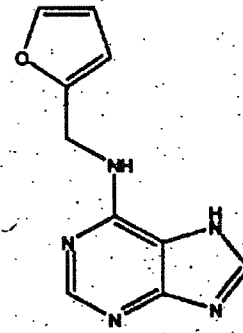


イソゼアチン

【0013】

【化8】

6



カイネチン

【0014】(2) 本発明の化粧料

本発明の化粧料は、上記真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤から選ばれる1種乃至は2種以上を含有し、皮膚の形態変化を抑制及び／又は改善する事に用いられることを特徴とする。ここで、本発明の化粧料が抑制及び／又は改善する皮膚形態の変化とは、真皮のコラーゲン線維束構造が乱れることによって生じた、皮膚上で目視できる皮膚形態の変化を言い、この様な皮膚形態の変化としては、例えば、光の過剰照射や照射の累積による皮膚の弾力消失や表面の構造の荒れ、経年の刺激蓄積に起因する皮膚の弾力消失、ケロイドなどの生成が挙げられる。又、しわについても、真皮のコラーゲン線維束構造の乱れに起因するものであれば、本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤の働きによりその生成の抑制や改善ができるため、適用することができる。本発明の化粧料は、その剤形としては、通常この様な皮膚の手入れに使用されているものであれば、特段の限定無く適用することができ、例えば、化粧水、乳液、クリーム、パック化粧料、エッセンス化粧料等の基礎化粧料やアンダーメイクアップやファンデーションなどのメイクアップ化粧料、毛髪化粧料、洗浄用化粧料などが好ましく例示でき、これらの中では基礎化粧料に適用するのが特に好ましい。これは、この様な化粧料の効果発現の場が、本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤のこうか発現の場と同一であり、相加的或いは相乗的效果が得られるからである。

【0015】本発明の化粧料には、上記必須成分である、本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤以外に、通常化粧料で使用される任意の成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活

性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセリド、これらのポリオキシエチレン付加物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体、各種薬効成分等を好ましく例示できる。これらの中で特に好ましいものは、真皮のコラーゲン線維束の再構築に有用な作用や皮膚の改善に好ましい作用や皮膚機能の補完に好ましい作用のある、ウルソール酸とそのエステル類、ヒアルロン酸ナトリウム等のムコ多糖類、ヘパリン類似物質などの多硫酸化多糖類、トレハロースや硫酸化トレハロースナトリウムなどのトレハロース及びその誘導体、ステロイド及びその配糖体、メタクリロイルオキシエトキシホスファチジルコリンポリマー等が好ましく例示できる。これらの含有量としては0.001~0.5重量%程度が適当である。本発明の化粧料は、この様な成分を常法に従って処理することにより製造することができる。本発明の化粧料は、真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤の働きにより、真皮のコラーゲン線維束の乱れに起因する皮膚形態の変化を抑制、改善する作用を有するので、この様な形態変化の予防用或いは改善用に用いることが好ましい。

【0016】

【実施例】以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ

限定を受けないことは言うまでもない。

【0017】＜実施例1＞ヘアレスマウス-光累積照射モデルを用いて、本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤の作用を調べた。ヘアレスマウス（Skh：HR-1、雌性、8週齢）の背部に連日10週紫外線（東芝SEランプ、60mJ/cm²）を照射し、光線線維束構造損傷モデルを作製した。この動物を1群3匹に群分けし、背部に各種被験物質0.1%の濃度の50%エタノール水溶液を溶媒とする溶液を2週間塗布した。対照群には50%エタノール水溶液のみを塗布した。ブランクには光照射もサンプル投与も行わなかった。最後の投与の24時間後に皮膚を採取し、NaOH法に従って処理し標本を作製した。これらを電子顕微鏡にて観察し、真皮のコラーゲン線維束の構造の乱れ具合をランク0：観察領域全域で異常なコラーゲン線維束の構造又は線維束構造の崩壊を認める、ランク1：過半領域で線維束の構造の崩壊又は構造異常への変移を認める、ランク2：一部に線維束構造の崩壊又は異常を認めるが、全体的にはほぼ正常な線維束構造を認める、ランク3：全く正常な線維束構造の基準で判定した。この結果を表1に出現例数として示す。又、図1にカイネチンのランク3のものの電子顕微鏡写真を、図2に対照のランク0のものの電子顕微鏡写真を示す。これより、本発明の真皮の線維束構造の再構築剤はコラーゲン線維束構造の乱れを是正する作用に優れることがわかる。

【0018】

【表1】

| サンプル | ランク3 | ランク2 | ランク1 | ランク0 |
|--------------|------|------|------|------|
| カイネチン | 2 | 1 | | |
| トランスゼアチン | 2 | 1 | | |
| シスゼアチン | 2 | 1 | | |
| イソゼアチン | 2 | 1 | | |
| トランスゼアチンリポシド | 1 | 2 | | |
| イソゼアチンリポシド | 1 | 2 | | |
| 対照 | | | | 3 |
| ブランク | | | | 3 |

【0019】＜実施例2＞ハートレー系白色種モルモットを用いて、損傷ケロイドモデルを作製し、本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤のこの損傷ケロイドの改善作用を調べた。即ち、モルモットの背部は剃毛し、フロイントの不完全アジュバントと水で作製したエマルジョンを1日1回8カ所に0.1mlずつ皮下注射

し、この作業を10日間行い、傷害ケロイドを作製した。最後の投与から14日後に、検体の1日1回1つのケロイドに1サンプル0.01mlを（検体は実施例1と同じ）経皮的に、10日間投与した。これらのケロイド治癒程度を対照に比べて、ランク0：対照と同程度のケロイド、ランク1：対照よりやや軽度のケロイド、ラ

ランク2：対照よりかなり軽度のケロイド、ランク3：ケロイド形成を行わなかったブランク部位と同程度の基準で判定した。結果を表2に出現例数として示す。これより、本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤は

ケロイドのような線維束の乱れに起因する皮膚形態の変化を改善する作用に優れることがわかる。

【0020】

【表2】

| サンプル | ランク3 | ランク2 | ランク1 | ランク0 |
|--------------|------|------|------|------|
| カイネチン | 2 | 3 | | |
| トランスゼアチン | 2 | 3 | | |
| シスゼアチン | 2 | 3 | | |
| イソゼアチン | 2 | 3 | | |
| トランスゼアチンリボシド | 1 | 4 | | |
| イソゼアチンリボシド | 2 | 3 | | |

【0021】＜実施例3～8＞下記に示す処方に従って、化粧水を作製した。即ち、処方成分を80℃で加温 20

可溶化し、冷却して化粧水を得た。

| | | |
|--------------------------|-----|-----|
| グリセリン | 5 | 重量部 |
| 1, 3-ブタンジオール | 5 | 重量部 |
| 香料 | 0.1 | 重量部 |
| メチルパラベン | 0.1 | 重量部 |
| ポリオキシエチレン(60)硬化ひまし油 | 0.1 | 重量部 |
| ヒアルロン酸ナトリウム | 0.1 | 重量部 |
| メタクリルイルオキシエトキシジスファチジルコリン | 0.1 | 重量部 |
| ヘパリン類似物質 | 0.1 | 重量部 |
| 本発明の真皮のコラーゲン線維束構造の再構築剤* | 0.1 | 重量部 |
| エタノール | 5.3 | 重量部 |
| 水 | 84 | 重量部 |

*表3に詳細を示す。

【0022】

【表3】

| 実施例 | 真皮の線維束構造の再構築剤 |
|------|---------------|
| 実施例3 | カイネチン |
| 実施例4 | トランスゼアチン |
| 実施例5 | シスゼアチン |
| 実施例6 | イソゼアチン |
| 実施例7 | トランスゼアチンリボシド |
| 実施例8 | イソゼアチンリボシド |

【0023】＜実施例9＞光の過剰照射により生じた肌の弾力消失に悩むパネラー1群10名計70名を用いて、実施例3～8の化粧水と実施例3の化粧水のカイネチンを水に置換した比較例の化粧水を1ヶ月間使用して

もらい、弾力消失の改善の有無をアンケートにより調べた。結果を有効率として、表4に示す。これより、本発明の化粧料はコラーゲン線維束の構造の乱れに起因する、皮膚形態の変化を改善する作用を有することがわか

る。

【 0 0 2 4 】

【 表 4 】

| 実施例 | 有効率 (%) |
|-------|---------|
| 実施例 3 | 5 0 |
| 実施例 4 | 4 0 |
| 実施例 5 | 5 0 |
| 実施例 6 | 3 0 |
| 実施例 7 | 3 0 |
| 実施例 8 | 3 0 |

【 0 0 2 5 】

【 発明の効果 】 本発明によれば、傷害を受けてその構造が乱れた皮膚に作用して、皮膚構造を再生する作用を有する化粧料を提供することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 カイネチン処理のランク 3 のもの電子顕微鏡写真（図面代用写真）である。

【 図 2 】 実施例 1 の対照に於けるランク 0 の電子顕微鏡写真（図面代用写真）である。

【 図 1 】



（図面代用写真）

【図 2】



フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | タームコード (参考) |
|----------------------------|-------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/70 | 6 2 0 | A 6 1 K 31/70 | 6 2 0 |
| // C 0 7 D 473/34 | 3 5 1 | C 0 7 D 473/34 | 3 5 1 |
| C 0 7 H 19/167 | | C 0 7 H 19/167 | |

(72) 発明者 河合 充夫
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
 戸塚研究所内

F ターム (参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 LL31
 4C083 AC102 AC122 AC432 AC482
 AC792 AC851 AC852 AD201
 AD202 AD312 AD332 BB60
 CC01 CC04 EE12
 4C086 AA01 CB07 EA11 GA02 MA04
 NA14 ZA89 ZB21